Conseil de recherches médicales du Canada
Medical Research Council of Canada

LIGNES DIRECTRICES DU CONSEIL DE RECHERCHES MÉDICALES DU CANADA:

RECHERCHE SUR LA THÉRAPIE GÉNIQUE SOMATIQUE CHEZ LES HUMAINS

Canada

91-03496/

Also available in English under the title
Medical Research Council of Canada Guidelines for Research on Somatic Cell Gene Therapy in Humans

Exemplaires disponibles auprès du
Conseil de recherches médicales du Canada
Immeuble Jeanne Mance, 20e étage
rue de l'Eglantine
Pré-Tunney
Ottawa (Ontario)
Canada
K1A 0W9

© Ministre des Approvisionnements et Services Canada 1990
N° de cat. MR21-6/1990F
ISBN 0-662-95990-6

Conseil de recherches médicales du Canada
Président

Medical Research Council of Canada
President

AVANT-PROPOS

Le Conseil de recherches médicales du Canada (CRM) a accepté ces *Lignes directrices pour la recherche sur la thérapie génique somatique chez les humains*. Celles-ci définissent les exigences à respecter pour toutes les recherches financées par le Conseil dans ce domaine.

Le Groupe de travail, présidé par le Dr Patricia Baird, a élaboré son rapport dans le contexte des *Lignes directrices du CRM concernant la recherche sur des sujets humains* (publiées en 1987) qui s'appliquent à toute recherche chez l'humain.

Au préalable, un document de travail a été largement distribué dans les milieux scientifiques et universitaires et à d'autres personnes intéressées. On a invité ces personnes à faire des commentaires par écrit et les questions soulevées ont été prises en considération par le Comité permanent du CRM sur l'éthique et l'expérimentation et par le Conseil dans la préparation de ces directives.

Le Conseil de recherches médicales désire remercier les membres du Groupe de travail ainsi que toutes les personnes qui ont participé à la préparation de ces directives et tient aussi à exprimer sa plus profonde reconnaissance au Dr Patricia Baird.

Le président du CRM,

Pierre Bois, M.D., Ph.D.

TABLE DES MATIÈRES

Membres du Groupe de travail 7

Membres du Comité permanent 8

Introduction 9

1. Fondements scientifiques et médicaux 12

1.1 Information génétique de base 12
1.2 Catégories de maladies génétiques 15
1.2.1 Maladies monofactorielles (ou monogéniques) 15
1.2.2 Maladies chromosomiques 18
1.2.3 Maladies multifactorielles 18
1.3 Maladies « génétiques » acquises 18
1.4 Autres caractéristiques humaines 19
1.5 Recherche sur la thérapie génique somatique 19
1.6 Effets du transfert génique somatique sur le fond génétique commun de l'espèce humaine 22
1.7 Effets du transfert de gènes dans les cellules germinales 23

2. Questions éthiques 25

2.1 Recherche ou thérapie 25
2.2 Consentement pour la recherche dans le domaine du transfert génique somatique 25
2.2.1 Données de base 25
2.2.2 Éléments du consentement éclairé 26
2.2.3 Consentement dans le cas de certaines populations spéciales 26
a) Recherche sur des enfants 26
b) Recherche sur des fœtus humains 29
2.3 Évaluation des risques et des avantages 29
2.3.1 Risques pour l'individu 30
2.3.2 Risques pour la société 30
2.3.3 Minimisation des risques et maximisation des avantages 31
a) sûreté et efficacité 31
b) modèles animaux 32
c) choix des maladies génétiques candidates à la thérapie génique 33

d) choix des sujets pour la recherche 34
e) choix de la séquence d'ADN 35
f) surveillance à long terme 36
2.4 Confidentialité 36

3. Évaluation éthique et scientifique 37

3.1 Lignes directrices ou lois 37
3.2 Processus d'évaluation 37
3.3 Information à évaluer 39
3.3.1 Objectifs de la recherche proposée 39
3.3.2 Conception scientifique 40
3.3.3 Questions éthiques pertinentes 41
3.3.4 Compétence des chercheurs et installations de recherche appropriées 42
3.4 Composition du Comité national d'évaluation 43

Conclusions 44

Bibliographie 46

Publications gouvernementales 46

MEMBRES DU GROUPE DE TRAVAIL

Membres du Groupe de travail du Conseil de recherches médicales sur les Lignes directrices concernant la thérapie génique somatique :

Dr Patricia Baird, Professeur et Directeur du Département de génétique médicale, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver, présidente du Comité.

Dr Alan Bernstein, Chef, *Division of Molecular and Developmental Biology, Mount Sinai Hospital and Research Institute*, Toronto, et Professeur, Département de génétique médicale, Université de Toronto.

Dr John Dossetor, Directeur, *Joint-Faculties Bioethics Projects*, Université d'Alberta, Edmonton.

Dr Benjamin Freedman, Professeur agrégé, *McGill Centre for Medicine Ethics and Law*, Université McGill, Montréal.

Dr Keith Humphries, Chercheur principal, *Terry Fox Laboratory, British Columbia Cancer Research Centre*, Vancouver, et Professeur adjoint au Département de médecine, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver.

Dr Bartha Knoppers, Professeur adjoint, Faculté de droit, Université de Montréal.

Dr Abbyann Lynch, Directeur, *Westminster Institute of Ethics and Human Values*, London.

L'Honorable T. David Marshall, Juge, Directeur administratif, Centre canadien de la magistrature, Ottawa.

Dr Serge Melançon, Chef du Service de génétique, hôpital Sainte-Justine, Montréal, et Professeur agrégé au Département de pédiatrie, Université de Montréal.

Personnel du Conseil de recherches médicales :

Mme Françoise Baylis, chercheuse, *Westminster Institute of Ethics and Human Values*, London. Secrétaire du Groupe de travail.

Dr Francis Rolleston, Directeur, Évaluation scientifique, Conseil de recherches médicales du Canada, Ottawa.

MEMBRES DU COMITÉ PERMANENT

Membres du Comité permanent du Conseil de recherches médicales sur l'éthique et l'expérimentation :

L'honorable T. David Marshall, Juge, Directeur administratif, Centre canadien de la magistrature, Ottawa, président du Comité.

Dr Patricia Baird, Professeur et Directeur, Département de génétique médicale, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver.

Dr Jean-Réal Brunette, Professeur et Directeur, Département de chirurgie, Université de Sherbrooke.

Dr Bernard Dickens, Professeur en droit, Faculté de droit et Faculté de médecine, Université de Toronto.

Dr Henry Dinsdale, Professeur et Directeur, Département de médecine, Université Queen's, Kingston.

Dr David Hawkins, Doyen, Faculté de médecine, Université Memorial de Terre-Neuve, St. John's.

Dr Ian W. Henderson, Médecin-fonctionnaire principal, Direction générale de la protection de la santé, Santé et Bien-être social Canada, Ottawa.

Mme Mary S. Lamontagne, Présidente du Conseil d'administration, Centre hospitalier de l'Université Laval, Québec.

Dr Abbyann Lynch, Directeur, *Westminster Institute of Ethics and Human Values*, London.

Dr Brenda Milner, Professeur, Institut neurologique de Montréal.

M. Robert J. Rupert, Professeur agrégé, École de journalisme, Université Carleton, Ottawa.

Personnel du Conseil de recherches médicales :

Dr Francis Rolleston Directeur, Évaluation scientifique, Ottawa, secrétaire du Comité.

INTRODUCTION

Il existe plus de 4 000 maladies génétiques humaines différentes. Bien que certaines de ces maladies puissent être traitées et que d'autres soient sans gravité, il reste que nombre de personnes souffrent grandement des effets dévastateurs de maladies génétiques qui, pour l'heure, demeurent incurables.

Bien qu'un grand nombre de ces maladies génétiques soient très rares et probablement peu connues du grand public, certaines sont plus fréquentes. Par exemple, la drépanocytose (ou anémie falciforme) frappe une personne sur 100 dans certaines populations africaines, une personne sur 2 500 chez les Noirs américains et une personne sur 6 000 chez les Européens. La drépanocytose peut entraîner non seulement des formes graves d'anémie, mais également des infections multiples, la gangrène et la mort tissulaire par suite de l'obstruction des vaisseaux sanguins. Des transfusions sanguines sont utiles pour le traitement, mais pour les victimes, les chances de survie jusqu'à la vie adulte sont liées à une surveillance médicale étroite et à des séjours répétés à l'hôpital pour y recevoir des soins intensifs. Parmi d'autres exemples de maladies génétiques mieux connues du public, citons la fibrose kystique du pancréas (ou mucoviscidose) et la dystrophie musculaire.

Quoique moins courante, la maladie de Lesch-Nyhan frappe un nouveau-né sur 15 000–20 000. Cette maladie entraîne des signes neurologiques graves, dont la spasticité, l'arriération mentale, un comportement agressif et auto-mutilateur. Elle entraîne également une insuffisance rénale. Les traitements actuels permettent d'atténuer les manifestations rénales, mais ne peuvent absolument rien contre l'atteinte du système nerveux.

Comme exemple de maladie dévastatrice qui frappe un groupe particulier, citons la maladie de Tay-Sachs qui touche un nouveau-né sur 3 600 dont les parents sont d'origine juive ashkénaze. Les signes apparaissent au cours de la première année de vie et la maladie se caractérise par une dégénérescence du système nerveux accompagnée de cécité, d'une arriération mentale importante, de spasmes musculaires et de paralysie. La mort survient habituellement avant l'âge de 5 ans.

Des progrès récents dans les domaines de la génétique et de la biologie moléculaire offrent un espoir de traitement pour certaines de ces graves maladies génétiques. Souvent appelée thérapie génique somatique[1], cette approche comporte l'insertion, dans les cellules corporelles du sujet atteint, d'un matériel génétique nouveau chargé de remplir des fonctions que les gènes hérités fautifs sont incapables d'exécuter. Jusqu'à ce qu'on ait vérifié la sécurité et l'efficacité de cette méthode, il est prématuré d'utiliser le terme « thérapie ». Bien que, pour des raisons de concision, ce terme soit souvent utilisé; dans le présent document, par recherche sur la thérapie génique, nous entendons les interventions de recherche visant le transfert des gènes des cellules somatiques.

Il serait important de souligner que la mise en application de ces technologies chez les patients est, ou sera très bientôt, en fonction dans tous les laboratoires de l'Amérique du nord.

L'application de ces nouvelles techniques soulève un certain nombre de questions. Quelles maladies pourraient être traitées par ces méthodes? Quels sont les risques qu'elles comportent pour les patients et leurs descendants, pour les autres personnes en contact avec eux et pour la société dans son ensemble? Comment devrions-nous trancher les questions éthiques très délicates soulevées par la recherche clinique dans ce tout nouveau domaine?

Le but du présent document est d'explorer ces questions :

— en décrivant les fondements scientifiques et médicaux de la recherche dans ce domaine;

— en décrivant les risques et les avantages possibles pour les patients, leur parenté et la société en général;

— en définissant les préoccupations éthiques qui doivent être résolues avant que l'on procède à la recherche sur la thérapie génique somatique chez des patients;

— en proposant des modalités de réglementation pour garantir une prise de décision responsable et prudente dans ce domaine.

Nous sommes d'avis que dans un avenir proche, le transfert de gènes dans les cellules somatiques ne devrait être envisagé que dans le cas des maladies qui répondent à tous les critères suivants :

— elles sont attribuables à une anomalie touchant un gène unique;

1. Cellules somatiques — toutes les cellules de l'organisme d'un individu à l'exclusion des cellules présentes dans les organes sexuels qui donnent naissance aux ovules et aux spermatozoïdes.

— elles entraînent pour un être humain né vivant une maladie gravement débilitante ou une mort prématurée;

— elles ne peuvent être traitées avec succès d'aucune autre façon.

Par ailleurs, nous sommes d'avis qu'il n'y a actuellement aucune justification pour la recherche sur le transfert génique ayant pour but de modifier délibérément la lignée germinale d'un sujet et de rendre ainsi possible la transmission des gènes insérés aux générations futures. Le recours au transfert génique pour accroître les fonctions de personnes qui ne sont pas atteintes de maladies génétiques gravement débilitantes n'est pas indiqué lui non plus.

1. FONDEMENTS SCIENTIFIQUES ET MÉDICAUX

1.1 Information génétique de base

La génétique est une discipline jeune qui évolue rapidement. Bien qu'on ait su depuis longtemps que certaines maladies humaines sévissaient dans certaines familles, ce n'est qu'en 1865 que Mendel a découvert les principes de l'hérédité et il a fallu attendre jusqu'au début du XX^{e} siècle pour que la théorie de Mendel soit reconnue de manière générale. En 1953, Watson et Crick élucidaient la structure de la molécule porteuse de l'information génétique — l'acide désoxyribonucléique (ADN) — et les débuts de la génétique moléculaire ou de « l'ADN recombinant », qui permet de couper l'ADN en segments, de recombiner les séquences d'ADN de différents organismes et de les transférer dans des cellules vivantes, remontent à la dernière décennie seulement.

Tous les êtres humains héritent de leurs parents une information génétique qui définit des traits aussi visibles que le sexe et la couleur de la peau, des yeux ou des cheveux. Les gènes hérités des parents portent également l'information nécessaire pour de nombreuses fonctions complexes et spécifiques comme le mouvement, la parole, la pensée, la production d'énergie à partir des aliments et de l'oxygène, la perception de la douleur ou la lutte contre des infections par l'intermédiaire du système immunitaire. De nombreux facteurs de l'environnement physique et social influent sur la façon dont la composition génétique fondamentale de l'individu s'exprime de sorte que les traits globaux d'un individu sont normalement le résultat d'une interaction complexe entre sa composition génétique et les expériences qu'il a vécues.

Chez un petit nombre de personnes, la composition génétique est telle qu'elle ne permet pas un fonctionnement normal dans la gamme habituelle des environnements humains. C'est à ces personnes que la recherche sur la thérapie génique somatique peut venir en aide. La maladie de Lesch-Nyhan dont on a parlé plus tôt est un exemple de maladie génétique grave. Un autre exemple touchant les nourrissons est le déficit en adénosine désaminase (déficit en ADA), maladie qui réduit sérieusement la capacité de combattre l'infection et qui entraîne souvent la mort avant l'âge de deux ans après une suite d'épisodes d'infection grave.

L'information génétique, qui est contenue dans l'acide désoxyribonucléique (ADN), se présente un peu comme un texte

écrit : un petit nombre de caractères disposés dans une séquence linéaire. Dans un texte écrit, 40 caractères (si on inclut les chiffres, les espaces et la ponctuation) transmettent de l'information lorsqu'ils sont disposés l'un à la suite de l'autre pour former des mots, des phrases, des chapitres et des volumes. Dans l'ADN, 4 produits chimiques sont disposés l'un à la suite de l'autre pour former des codons[2], des gènes et des séquences de régulation des gènes. Les gènes sont les unités fonctionnelles de l'ADN. Leur rôle consiste à fournir l'information nécessaire à la production des protéines de la même manière qu'une recette fournit l'information nécessaire à la préparation d'un mets particulier. Chaque gène code une protéine spécifique, comme la globine, la partie protéinique de l'hémoglobine, qui transporte l'oxygène dans les globules rouges, ou n'importe quelle des nombreuses enzymes qui catalysent les réactions chimiques essentielles à la vie. Les gènes contiennent des séquences de régulation; celles-ci sont commandées par d'autres gènes et déterminent si le gène doit être activé ou inactivé et la vitesse à laquelle le gène doit fabriquer son produit (« s'exprime »). Par exemple, bien que toutes les cellules possèdent le gène nécessaire pour fabriquer de l'hémoglobine, la plupart des cellules n'en fabriquent pas. On a estimé que nous possédons environ 100 000 gènes qui codent des protéines.

Il importe de souligner que le langage de l'ADN est le même pour toutes les espèces vivantes, bien qu'on puisse trouver de nombreux « dialectes »; ainsi, un gène dérivé d'un animal inférieur peut très bien fabriquer une protéine avec exactement la même fonction que celle qui est fabriquée par un gène humain. Certains gènes importants ont été conservés à un haut degré au cours de l'évolution, de sorte que l'être humain partage des nombreuses séquences génétiques avec d'autres espèces.

L'information contenue dans le génome est lue un peu de la même manière qu'un ordinateur lirait une encyclopédie, ou un cuisinier un livre de recette : un signal sert de guide pour la bonne entrée. Ce signal est une courte séquence d'ADN ou, dans un livre de recette, le nom du plat que l'on veut préparer. Si par suite d'une erreur, le signal et le nom de la recette ne correspondent pas parfaitement, l'information contenue dans le livre reste introuvable et il aurait aussi bien valu qu'elle n'y soit pas du tout. De plus, des erreurs touchant l'entrée elle-même peuvent avoir des effets variables sur l'information transmise. Ainsi, une erreur touchant une lettre ou un mot peut modifier totalement le

2. Un codon est constitué de trois nucléotides consécutifs dans la séquence d'ADN et spécifie un acide aminé particulier qui entre dans la composition de la protéine codée par le gène.

sens du message ou gaspiller le plat, tandis qu'un autre changement pourrait avoir des conséquences beaucoup moins importantes. On peut dire la même chose de l'ADN. Certaines des lettres du code génétique occupent des positions tellement importantes que même la modification d'une seule lettre suffit pour empêcher le gène de fonctionner normalement. Si ce gène appartient à la famille nombreuse des gènes essentiels au développement de l'embryon ou du fœtus, ce dernier mourra *in utero* (il y aura alors résorption ou avortement spontané) ou viendra au monde comme un nouveau-né irrémédiablement taré. S'il s'agit d'un gène qui exerce son activité au début de l'enfance, un enfant en apparence normal cessera de se développer, deviendra malade, puis mourra. Nous avons déjà donné certains exemples de ce genre de tare génétique. L'altération d'un autre gène peut n'entraîner de signes que plus tard au cours de la vie. La chorée de Huntington en est un exemple particulièrement tragique : elle entraîne une détérioration progressive du cerveau, débutant habituellement entre l'âge de 30 et de 45 ans et aboutissant à la mort en l'espace de 10–20 ans. D'autres gènes peuvent conditionner la réponse de l'organisme à l'égard d'un facteur environnemental extérieur, par exemple, l'exposition à un produit chimique ou à une infection virale.

L'information génétique de tout être humain est portée par 23 paires de chromosomes. Chacun des 46 chromosomes est essentiellement un long ruban d'ADN contenant des gènes codant des fonctions spécifiques. Chacun de nos parents nous transmet une copie de chacun des 23 chromosomes différents, c'est pourquoi nous avons, en général, deux copies de chacun des gènes. Ainsi, chaque fonction spécifique d'une personne est habituellement codée par deux gènes, l'un provenant de la mère et l'autre du père. Toute cette information est contenue dans le noyau de chacune des cellules qui entrent dans la composition du corps humain adulte et que l'on évalue à plusieurs trillions. Bien que les centaines de cellules de différents types qui constituent l'organisme contiennent toutes les mêmes gènes, elles diffèrent par les gènes qui sont « activés » et utilisés pour la synthèse des protéines. Certains gènes sont exprimés dans toutes les cellules, tandis que d'autres ne le sont que dans un ou deux types de cellules.

Par ailleurs, une des 23 paires de chromosomes sert à déterminer le sexe de l'individu : les hommes possèdent un chromosome X et un chromosome Y, tandis que les femmes possèdent deux chromosomes X. Dans le cas des 22 paires de chromosomes restantes, les deux chromosomes appariés codent tous deux la même fonction, bien que les séquences puissent varier par certains détails.

Sauf pour les chromosomes X et Y chez les hommes, il existe deux copies de chaque gène dans chacune des cellules de l'organisme. Si les deux copies d'une paire de gènes codent des produits géniques pleinement fonctionnels (ce qui est possible même si les séquences varient légèrement), la personne sera normale. Si les deux copies codent des produits défectueux qui sont normalement indispensables à la vie, la personne sera atteinte d'une maladie mortelle. Si une copie de la paire est normale et l'autre défectueuse, le sort de l'individu dépendra de l'activité du gène normal, à savoir s'il donnera lieu à la synthèse d'une quantité suffisante du produit normal pour permettre le bon fonctionnement de l'organisme.

1.2 Catégories de maladies génétiques

Les maladies déterminées par des différences génétiques peuvent être subdivisées en trois catégories : les maladies monofactorielles (ou monogéniques), les maladies chromosomiques et les maladies multifactorielles. Il est important de clarifier la distinction entre maladie « génétique » et maladie « congénitale ». Par le terme congénital, on entend simplement que la maladie était « présente à la naissance » sans faire aucune allusion à la cause de cette maladie. Certaines maladies congénitales sont déterminées génétiquement, d'autres ne le sont pas. À l'inverse, certaines maladies génétiques se manifestent dès la naissance, alors que pour d'autres, ce n'est pas le cas.

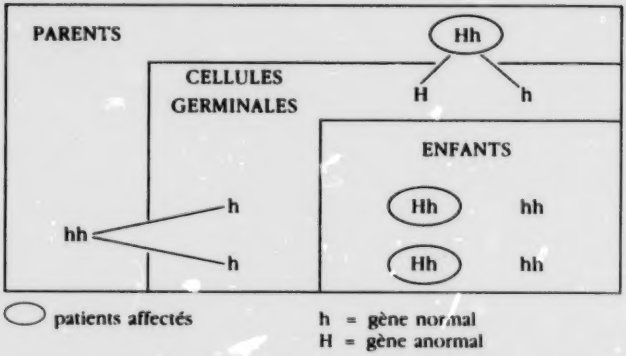
1.2.1 Maladies monofactorielles (ou monogéniques)

Les maladies déterminées par des gènes uniques sont causées par un défaut touchant une seule paire de gènes. Leur mode de transmission peut être dominant, récessif ou lié au chromosome X.

Dans le cas des maladies à hérédité dominante, il suffit qu'un seul des membres de la paire de gènes soit anormal pour que la maladie se manifeste; le gène normal faisant partie de la paire est incapable de compenser le mauvais fonctionnement de l'autre gène. Si la personne porteuse de cette anomalie génétique se reproduit, le gène anormal sera transmis, en moyenne, à la moitié de ses enfants qui seront eux aussi affectés (illustration 1). La chorée de Huntington est un exemple de défaut touchant un gène unique et transmis selon le mode dominant.

Illustration 1

TRANSMISSION DOMINANTE



Dans le cas d'une maladie à hérédité récessive, les deux gènes formant la paire — l'un provenant de la mère et l'autre du père — doivent être anormaux. Dans cette catégorie, une copie normale du gène peut fournir suffisamment du produit normal pour compenser le mauvais fonctionnement de l'autre gène. Si chacun des parents n'a qu'un seul membre de la paire de gènes qui est anormal, eux-mêmes ne seront pas atteints de la maladie. Cependant, comme l'indique l'illustration 2, lorsque les deux parents portent le gène défectueux, le quart de leurs enfants, en moyenne, possèderont les deux gènes défectueux et, par conséquent, seront atteints de la maladie. Comme exemple de maladie transmise selon le mode récessif, citons la phénylcétonurie (qui provoque une arriération mentale et des crises, mais qui peut être traitée par un régime alimentaire approprié) et le déficit en adénosine désaminase (qui aboutit à un déficit immunitaire grave et à une mort prématurée). Une autre maladie à hérédité récessive plus connue est la fibrose kystique; c'est la maladie récessive la plus répandue dans les populations de race blanche. Elle provoque de graves troubles respiratoires et digestifs chroniques et entraîne une réduction de l'espérance de vie chez la plupart des personnes affectées.

Dans le cas des maladies récessives liées au chromosome X, le gène défectueux se situe sur le chromosome X. Comme les femmes possèdent deux chromosomes X, si l'un d'eux est normal, la personne sera en santé. Comme les hommes ne possèdent qu'un seul chromosome X, ils seront atteints de la maladie si le X qu'ils possèdent est porteur du gène de la maladie liée au chromosome X. Ainsi, comme l'indique l'illustration 3, dans les familles où sévit ce genre de maladie, les filles peuvent être porteuses du gène et être bien portantes, mais la moitié des fils auront la maladie. L'hémophilie (une prédisposition à

l'hémorragie qui peut être contrôlée en partie par l'injection de facteurs de coagulation sanguine) et la maladie de Lesch-Nyhan mentionnée antérieurement sont des exemples de maladies génétiques monofactorielles liées au chromosome X.

Illustration 2

TRANSMISSION RÉCESSIVE

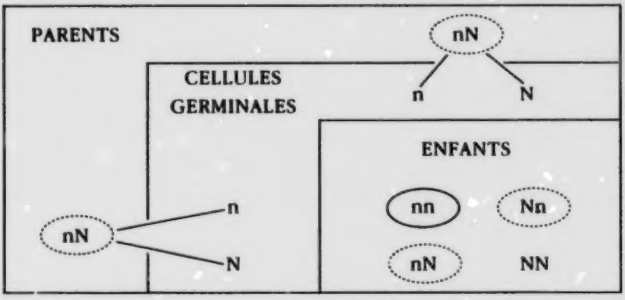
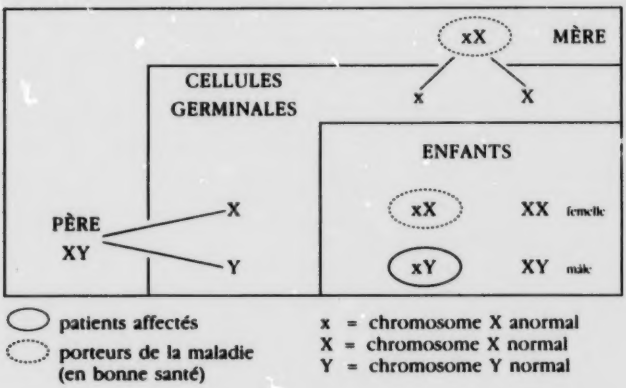


Illustration 3

TRANSMISSION RÉCESSIVE LIÉE AU CHROMOSOME X



Chacune de ces maladies génétiques est relativement rare. Même la plus fréquente d'entre elles, la fibrose kystique, ne touche qu'un nouveau-né sur 2 500, tandis que les autres sont encore beaucoup moins fréquentes; la plupart des maladies à hérédité récessive présentent un taux d'incidence de 1 sur 15 000–100 000. Cependant, étant donné le grand nombre de ces maladies (comme on l'a indiqué précédemment, on connaît plus de 4 000 maladies génétiques monofactorielles), elles ont des

répercussions considérables; d'après les connaissances actuelles, le pourcentage de toutes les personnes nées vivantes qui auront une maladie génétique monofactorielle atteint de 1 à 3 p. 100.

1.2.2 Maladies chromosomiques

Les maladies génétiques faisant partie de cette catégorie sont attribuables à l'absence, ou à la présence en surnombre, de chromosomes entiers ou de parties de chromosomes. Par exemple, les personnes atteintes de trisomie 21 (syndrome de Down) possèdent trois exemplaires du chromosome 21 au lieu de deux; il en résulte une arriération mentale et développementale et diverses anomalies physiques. L'incidence des diverses anomalies chromosomiques est de 1 sur 200 naissances vivantes. Il n'y a pas dans ce cas de transfert génique susceptible d'être mis à profit à l'heure actuelle.

1.2.3 Maladies multifactorielles

Les maladies multifactorielles constituent la troisième catégorie de maladies génétiques. Dans cette catégorie, des interactions complexes entre des facteurs environnementaux et les gènes d'un individu provoquent des maladies d'une manière que l'on commence à peine à comprendre. À titre d'exemples, on peut citer des malformations congénitales courantes comme les défauts du tube neural (spina-bifida et anencéphalie), la luxation congénitale de la hanche et certaines maladies qui apparaissent au cours de la vie adulte comme l'athérosclérose, l'hypertension, la schizophrénie et certains cancers. Il est probable que la plupart des maladies génétiques chroniques qui apparaissent au cours de la vie adulte et qui ont des répercussions importantes sur les services sociaux et les services de santé du pays appartiennent à cette catégorie. Ces maladies ne seront pas accessibles à la thérapie génique dans un avenir proche à cause de leur complexité; nombre de celles-ci peuvent réagir à un changement dans le mode de vie du malade. Il s'agit de loin de la catégorie de maladies génétiques la plus importante : il semble qu'au moins une personne sur 10 est touchée par une maladie multifactorielle.

1.3 Maladies « génétiques » acquises

Des personnes normales au moment de la naissance peuvent contracter des maladies causées par une modification de l'ADN touchant un type particulier de cellules. Des gènes peuvent être endommagés ou le génome de certaines cellules peut être modifié par des facteurs environnementaux tels les rayonnements, les produits chimiques ou les virus. On peut citer par exemple le cancer et le SIDA (syndrome d'immunodéficience acquise). Il est probable que la technologie de l'insertion des gènes ait des applications nombreuses dans le traitement et la surveillance de ces maladies

humaines. Parmi les applications envisageables, on pense à la transplantation de la moelle osseuse (p. ex., le marquage des cellules transplantées avec des marqueurs géniques pour en faire la surveillance, la modification de l'immunogénicité ou de la résistance à la chimiothérapie) et au traitement de maladies dues à des infections virales persistantes, comme le SIDA.

1.4 Autres caractéristiques humaines

De nombreuses caractéristiques humaines comme l'intelligence, l'apparence, la bonté, etc. sont déterminées par les interactions entre de nombreux gènes et l'environnement. Les possibilités que l'on puisse modifier de telles caractéristiques en changeant l'ADN d'une personne sont pour l'instant à ce point éloignées qu'il ne vaut guère la peine de s'y attarder. Les difficultés à surmonter ne serait-ce que pour corriger l'ADN d'une personne atteinte d'une maladie monofactorielle bien connue sont déjà formidables. On peut donc concevoir que dans un avenir proche, si l'on veut influer sur des caractéristiques complexes souhaitables chez un être humain, on aura plus de chances d'y parvenir en agissant sur le style de vie ou en contrôlant l'environnement de cette personne qu'en manipulant ses gènes. Non seulement cette forme d'intervention génétique serait injustifiée, mais la plupart des Canadiens trouveraient l'idée répugnante.

1.5 Recherche sur la thérapie génique somatique

Il est maintenant possible d'isoler des gènes particuliers ainsi que l'ADN additionnel contenant les séquences régulatrices nécessaires. Il est très probable que nous disposions prochainement de la technologie nécessaire pour insérer ce matériel génétique dans des cellules prélevées chez une personne atteinte d'une maladie héréditaire et pour réintroduire les cellules ainsi modifiées dans l'organisme du malade dans l'espoir de le guérir. Les protocoles de recherche visant à transférer un gène à un malade pourraient comprendre les étapes suivantes :

— Diagnostic génétique précis incluant la mise en évidence d'une mutation dans le gène approprié chez le malade.

— Obtention de copies du gène normal approprié à partir de l'ADN humain (ou d'un ADN d'origine non humaine s'il y a des raisons de croire que cette façon de procéder sera plus efficace).

— Prélèvement des cellules appropriées chez le malade.

— Insertion des copies du gène normal dans un nombre approprié de cellules du malade. Étant donné qu'un nombre suffisant de cellules du patient doivent avoir incorporé le nouveau gène pour qu'il y ait un effet clinique, des méthodes pour aider les cellules traitées à survivre et à se multiplier chez le patient s'avèreront nécessaires.

— Confirmation que l'ADN nouvellement inséré s'exprime normalement dans les cellules du malade.

— Réintroduction des cellules modifiées dans l'organisme du patient.

— Observation étroite du patient pour déterminer la réussite ou l'échec de l'intervention.

Il existe plusieurs méthodes pour introduire l'ADN dans des cellules humaines. On peut accroître la perméabilité de la membrane cellulaire des cellules hôtes par un traitement au phosphate de calcium ou par l'administration de petites décharges électriques. Il est également possible d'introduire physiquement les segments d'ADN dans la cellule (p. ex. par micro-injection). À l'heure actuelle, la méthode la plus efficace pour transférer des gènes est de les incorporer dans un groupe de virus spéciaux, appelés rétrovirus. Les rétrovirus sont des agents efficaces pour le transfert de gènes parce qu'ils peuvent infecter les cellules avec une très grande efficacité et que l'intégration de leur information génétique dans les chromosomes de la cellule hôte est l'une des étapes de leur cycle vital. Il est indispensable que les rétrovirus utilisés pour porter l'ADN que l'on veut transférer soient modifiés pour qu'ils perdent leur pouvoir infectieux une fois qu'ils sont incorporés dans la cellule. Ces virus désactivés utilisés pour transporter de nouvelles séquences génétiques sont appelés vecteurs viraux. Les rétrovirus ayant été liés au cancer, c'est là une autre bonne raison pour laquelle il est important de les désactiver.

En dépit des progrès rapides de la biologie moléculaire qui nous laissent croire que l'on procèdera bientôt à l'identification et à la purification d'un grand nombre de gènes, il reste que peu de maladies génétiques sont de bonnes candidates à la recherche sur la thérapie génique à cause de certaines difficultés d'ordre pratique, dont voici quelques exemples :

1. Les conséquences cliniques de la maladie doivent être dues à des effets touchant un tissu unique accessible (p. ex., le sang, la moelle épinière, le foie) ou à des modifications touchant une protéine ou un métabolite (p. ex., hormone de croissance, phénylalanine) qui circule librement dans le sang et dont la quantité peut être modifiée par l'action d'un gène inséré dans un tissu accessible particulier.

2. Dans les maladies génétiques qui touchent des tissus relativement inaccessibles comme le cerveau et les os, il est difficile de voir comment il pourrait être possible de corriger la maladie chez une personne dont le développement est terminé, par exemple, comment on pourrait provoquer l'allongement des os dans les

formes graves de nanisme osseux une fois le squelette formé. De la même manière, si une maladie génétique touche de nombreux tissus, ou si elle produit des malformations ou des dommages irréversibles par suite de la production de métabolites toxiques, on voit mal comment le remplacement du gène défectueux pourrait être efficace.

3. Pour qu'il fonctionne normalement, un gène doit non seulement être présent, mais il doit s'exprimer au bon moment et en quantité suffisante. Bien que nos connaissances sur la régulation des gènes soient encore rudimentaires, les progrès dans ce domaine sont très rapides. Les maladies du sang héréditaires comme la drépanocytose et les thalassémies, dont il existe plusieurs formes : certaines entraînant une anémie grave et une mort prématurée, sont des exemples de maladies où la connaissance de la régulation génique jouera un rôle important. Ces maladies résultent d'une mutation dans les gènes de la globine et tant que nos connaissances sur la régulation du gène de la globine ne seront pas assez avancées, les thalassémies ne constitueront pas de bonnes candidates à la recherche sur la thérapie génique du fait qu'une régulation précise de l'expression du gène est nécessaire. Par contre, il existe certaines maladies dans lesquelles le produit du gène circule librement sans faire l'objet d'une régulation très rigoureuse; ces maladies pourraient se prêter plus facilement aux premiers essais de recherche sur la thérapie génique. Par exemple, dans le cas du déficit en adénosine désaminase (qui cause une mort prématurée liée à des carences immunitaires), le produit ne fait pas l'objet d'une régulation très étroite et, de ce fait, peut être plus immédiatement accessible au traitement.

4. Il faut que le gène soit incorporé dans un nombre suffisant de cellules pour qu'il fabrique assez de produit afin d'exercer un effet notable sur l'évolution de la maladie, sans pour autant causer une nouvelle maladie.

5. Dans un avenir proche, il est vraisemblable que seules les maladies récessives puissent faire l'objet de recherche sur la thérapie génique. Nous ne sommes pas encore en mesure de cibler l'ADN pour qu'il s'intègre en un site spécifique dans le génome de l'hôte et qu'il corrige une mutation à caractère dominant.

6. Le gène introduit doit être stable et doit continuer à fabriquer son produit pendant une longue période de temps.

7. Il est possible qu'il n'y ait pas de modèle animal pour une maladie humaine et que, par conséquent, il soit difficile d'évaluer les conséquences potentielles du transfert d'un gène particulier.

De plus, les réponses à certaines questions troublantes relevant de la biologie générale et soulevées par le transfert de gènes nous échappent. Par exemple, est-ce que la protéine normale produite par le gène introduit sera reconnue comme étant étrangère par le système immunitaire du sujet à qui l'on a greffé le gène, entraînant ainsi une réaction immunitaire pouvant avoir des conséquences cliniques très graves? Une autre source de préoccupation tient au fait que même si on a utilisé plusieurs méthodes différentes pour insérer de l'ADN étranger, on ne peut pas encore choisir le site d'insertion exact. Si les gènes sont insérés au hasard dans l'ADN d'une cellule receveuse, il peut en résulter une mutation — par exemple, dans les gènes très importants qui commandent la croissance et la différenciation cellulaires. La probabilité statistique d'un tel événement est très faible étant donné que la proportion de notre ADN qui est occupée par des gènes codants est probablement inférieure à 5 %. Toutefois, si un gène normal s'exprime de manière inappropriée par suite de cette intervention, les conséquences pour le sujet sont inconnues et on peut même craindre des maladies comme le cancer. L'avènement de méthodes plus spécifiques pour l'insertion des gènes dans leur site approprié sur les chromosomes pourrait permettre de manipuler les gènes avec une plus grande précision et, ainsi, de réduire ce type de risques; il s'agit là d'un domaine où la recherche est très active.

1.6 Effets du transfert génique somatique sur le fond génétique commun de l'espèce humaine

Une préoccupation entourant la question du transfert génique vient de son impact possible sur le fond génétique commun de l'espèce humaine. À cet égard, il importe de souligner que la thérapie génétique somatique n'aura pas plus d'effets sur la distribution des gènes au sein de la population que les autres méthodes actuelles de traitement des maladies héréditaires, parce qu'elle ne modifie pas la lignée germinale. Le fond génétique commun de l'espèce humaine est déjà en train d'être modifié par les méthodes traditionnelles de traitement des maladies génétiques (par exemple, le traitement de la phénylcétonurie) qui permettent à des sujets atteints de cette maladie de grandir et de se reproduire. L'effet net du transfert de gènes dans les cellules somatiques, si cette méthode s'avérait efficace, sera de permettre à un jeune enfant gravement malade de vivre une vie normale. Si les personnes traitées se reproduisent, elles transmettront les gènes qu'elles ont elles-mêmes reçus de leurs parents, et non les gènes insérés, étant donné que seules les cellules somatiques, et non les cellules germinales, auront été modifiées. En fait, il existe à cet égard de nombreuses analogies entre la thérapie génique somatique et la transplantation d'organes ou le traitement de l'hémophilie, du diabète juvénile ou de la fibrose kystique.

La fréquence d'un gène « délétère » au sein d'une population dépend du taux de mutation de ce gène (à quelle vitesse il est formé), et de la rigueur avec laquelle l'environnement exerce une sélection à son endroit (à quelle vitesse il est éliminé par le fait qu'il n'est pas transmis à la descendance). À l'heure actuelle, la plupart des maladies causées par des gènes mutants sont rares parce qu'au cours des millénaires, la sélection s'est fortement opposée à leur transmission : les sujets atteints n'ont pu se reproduire souvent. Dans le cas des maladies génétiques récessives qui nous intéressent, une proportion écrasante des gènes en cause existent en un seul exemplaire chez les individus — ces personnes sont porteuses (hétérozygotes) sans être elles-mêmes malades. Si à cause du traitement, les sujets atteints parviennent à se développer et à se reproduire, le nombre de nouveaux gènes délétères ajoutés au fond génétique commun de l'espèce humaine est négligeable.

Cette situation s'explique par le fait que ces sujets sont très rares, tandis que les porteurs ayant un exemplaire du gène délétère sont fréquents. Dans le cas d'une maladie récessive dont la fréquence actuelle est de 1 sur 10 000 naissances, on trouve une personne hétérozygote sur 50. On peut estimer que si les homozygotes traités avec succès se reproduisaient normalement, la fréquence de la maladie après 100 générations serait de 1 sur 2 500 naissances, soit un taux d'accroissement faible. Dans le cas du traitement de maladies liées à l'X, le taux d'accroissement de la fréquence du gène serait un peu plus élevé.

1.7 Effets du transfert de gènes dans les cellules germinales

Parce qu'il pourrait s'avérer impossible de corriger les dommages causés par une maladie génétique qui surviennent durant le développement embryonnaire (c.-à-d. tôt durant la grossesse), il peut sembler logique d'appliquer la thérapie avant que les dommages soient causés. Dans le cas de nombreuses maladies, on peut sentir la nécessité d'insérer le gène approprié pendant que le système cible est en développement, par exemple durant l'embryogenèse ou le développement fœtal. Depuis l'avènement de la fertilisation *in vitro*, le moment le plus propice aux manipulations, pour des raisons pratiques, est le stade de la pré-implantation de l'embryon. Si les gènes sont insérés suffisamment tôt durant l'embryogenèse pour être incorporés dans les gonades de l'embryon, non seulement le sujet en question, mais aussi sa descendance seront affectés. Dans ce cas, les implications du point de vue éthique sont infiniment plus sérieuses. Contrairement au transfert de gènes dans les cellules somatiques, la manipulation du génome dont les résultats peuvent ensuite être transmis à la descendance soulève des préoccupations uniques du point de vue éthique et un grand nombre de personnes sont troublées par cette perspective.

En fait, le concept de transfert de gènes tôt durant l'embryogenèse n'est pas très pertinent au traitement des défauts génétiques humains. À ce stade très précoce de l'embryogenèse qu'est la pré-implantation, les anomalies génétiques ne peuvent être diagnostiquées que si le produit de conception est accessible *in vitro*. Cependant, une fois l'anomalie diagnostiquée, une autre solution peut simplement être de ne pas implanter les embryons tarés. Bien que cette solution pose des difficultés d'ordre moral à certaines personnes, elle est probablement beaucoup moins dangereuse que l'implantation d'un embryon taré qui, en plus, a fait l'objet de manipulations génétiques. Les cas où des couples auraient absolument besoin des manipulations génétiques pour avoir des enfants sains sont théoriquement extrêmement rares — on pense par exemple aux couples qui sont atteints d'une maladie récessive parce que les deux membres du couple portent le même gène récessif sur leurs deux chromosomes. Même là, on pourrait opposer l'argument suivant : si la maladie est suffisamment bénigne pour que les personnes atteintes envisagent de fonder une famille, la maladie n'est pas suffisamment grave pour être candidate à la recherche sur la thérapie génique. Par conséquent, la manipulation des gènes chez les humains à un stade aussi précoce ne trouve aucune justification à l'heure actuelle.

Une autre préoccupation soulevée par le transfert de gènes qui toucherait également la lignée germinale est la possibilité d'une modification du fond génétique commun de l'espèce humaine. Théoriquement, les gènes ajoutés au fond génétique, si cette approche s'avérait réussie, coderaient des produits normaux. Si dans l'avenir la technologie et les connaissances progressaient au point où l'on songerait à appliquer aux êtres humains une thérapie génique modifiant la lignée germinale, il faudrait soupeser très sérieusement les risques et les avantages. À l'heure actuelle, il n'y a aucune indication pour ce genre d'intervention chez les humains.

2. QUESTIONS ÉTHIQUES

2.1 Recherche ou thérapie

Un médecin ne devrait entreprendre une thérapie qui s'écarte des normes médicales établies que si le pronostic de la maladie est très sombre et si l'équipe de scientifiques et le médecin sont capables de maîtriser tous les aspects de la thérapie proposée. La recherche sur la thérapie génique dans les cellules somatiques exige une équipe de scientifiques hautement spécialisés, dont fait partie le médecin du patient. Étant donné que les nombreuses questions et préoccupations soulevées par ce nouveau domaine complexe nécessitent de la recherche, le Groupe de travail estime qu'à l'heure actuelle, les techniques de transfert génique chez les humains devraient être considérées comme de la recherche et que toute proposition visant à utiliser ces techniques chez un sujet humain devrait d'abord faire l'objet d'un examen pour en déterminer l'acceptabilité du point de vue éthique comme projet de recherche.

La modification du génome des sujets traités comporte des implications qui doivent être pesées soigneusement et il est absolument nécessaire que l'information obtenue soit valable du point de vue scientifique. En conséquence, le Comité est d'avis que toutes les techniques de transfert génique utilisées chez les sujets humains doivent être assimilées à la recherche clinique, et qu'à ce titre, toutes ces techniques nécessitent l'approbation du Comité d'éthique pour la recherche (CER) tel que défini dans les *Lignes directrices concernant la recherche sur les sujets humains*, 1987.

Le Comité espère également que les Collèges provinciaux des médecins et chirurgiens et les autres autorités médicales locales adopteront le même point de vue lorsque des médecins désirant traiter des personnes désespérément malades leur adresseront une demande fondée sur le principe de l'innovation thérapeutique.

2.2 Consentement pour la recherche dans le domaine du transfert génique somatique

2.2.1 Données de base

Même s'il est vrai que certaines maladies génétiques ne se manifestent pas à un même degré et à un même âge chez tous les sujets, les maladies qui satisfont aux critères qui les définissent comme des candidates à la recherche sur la thérapie génique somatique affligent les victimes d'une manière très semblable. Les dommages causés sont souvent progressifs et cumulatifs, et la mort survient en bas âge. Cette situation donne lieu à un dilemme. D'un côté, il semble indiqué de traiter les personnes aussitôt que l'on a diagnostiqué leur maladie de façon à maximiser

les avantages thérapeutiques advenant la réussite du transfert de gènes; les risques liés au transfert génique ne seront pas réduits par l'attente et, bien au contraire, les retards entraîneront certainement des dommages encore plus étendus chez les malades par suite de l'accumulation irréversible des effets de la maladie. D'autre part, plus le sujet est jeune, moins il est en mesure de donner son consentement. Un des principes fondamentaux de l'éthique en recherche veut que l'on choisisse dans la mesure du possible des sujets compétents; cependant, les patients atteints de certaines maladies qui seraient de bonnes candidates à la thérapie génique n'atteignent pas l'âge du consentement ni même d'un assentiment valable.

2.2.2 Éléments du consentement éclairé

C'est là un principe fondamental que les êtres humains ne peuvent participer à la recherche en tant que sujets expérimentaux que s'ils ont donné librement leur consentement après avoir pleinement compris la nature de la recherche à entreprendre ainsi que leur rôle dans cette recherche. Ce principe ainsi que les difficultés de mise en application lorsque le patient en question est un enfant sont décrits en détail dans les Lignes directrices du CRM de 1987. Brièvement, le sujet potentiel, ou la personne (parent ou tuteur) qui donne son consentement au nom du sujet, doit connaître au moins les éléments suivants :

(i) les raisons pour lesquelles il a été choisi pour participer à l'étude proposée;

(ii) la nature et les objectifs de la recherche;

(iii) les avantages et les inconvénients découlant de la participation ou de la non-participation au projet de recherche;

(iv) les autres solutions possibles avec leurs avantages et leurs inconvénients;

(v) la probabilité que les avantages ou les inconvénients potentiels se manifestent;

(vi) les compétences et l'expérience des chercheurs participant à l'étude; et

(vii) il doit savoir qu'il peut retirer son consentement en tout temps sans que son geste ait des effets défavorables sur les soins médicaux permanents qu'il reçoit.

2.2.3 Consentement dans le cas de certaines populations spéciales

a) Recherche sur des enfants

Pour plusieurs raisons, les exigences que l'on vient d'énumérer concernant le consentement éclairé de la part du sujet peuvent

ne pas être entièrement satisfaites dans le cas de la recherche sur la thérapie génique. D'abord, les maladies qui se prêtent le mieux à la thérapie génique sont habituellement mortelles, ou entraînent une arriération mentale, à un très jeune âge; par conséquent, le consentement d'une tierce personne est indispensable. Étant donné que les essais cliniques sur des maladies graves apparaissant tôt dans la vie font nécessairement intervenir de très jeunes enfants, il se pose un dilemme du point de vue moral. Le fait de limiter la recherche sur la thérapie génique aux sujets capables de donner leur consentement exclut de la recherche les maladies les plus graves qui apparaissent tôt dans la vie et qui causent une dégradation rapide de l'état du malade. Or, ces maladies ont été reconnues plus haut comme celles qui conviendraient probablement le mieux à la thérapie génique. Et les possibilités les plus avantageuses de la recherche sur la thérapie génique dans le cas de ces maladies nous sont offertes avant que la dégradation ne devienne irrémédiable. Cependant, ce sont les sujets les moins en mesure de donner leur consentement. Le Groupe de travail est très conscient de la difficulté que pose ce dilemme. Dans le contexte de la recherche, il est clair que les possibilités d'acquérir des connaissances sur ces maladies sont plus grandes si les essais sont réalisés chez les malades diagnostiqués le plus tôt dans leur vie, même si ce sont justement les personnes qui sont les moins capables de donner leur consentement, ou même leur assentiment. De plus, les avantages potentiels pour l'enfant en question seront plus grands si la maladie est traitée avant qu'elle n'ait entraîné des dommages irréparables.

La possibilité pour le sujet de retirer sa participation constitue un aspect unique de la recherche sur la thérapie génique chez les sujets humains. Une fois l'insertion de cellules modifiées génétiquement réalisée, on ne peut revenir en arrière; le transfert de gènes étant irrévocable, il s'ensuit qu'à certains égards, le consentement est irrévocable. D'autre part, la surveillance à long terme visant à évaluer le danger potentiel pour le patient et les tierces parties est importante. En retirant sa participation, le patient perdra non seulement l'avantage que constitue la détection précoce des dangers pour lui-même, et qui pourraient ne se manifester que plus tard, mais il privera également les futurs sujets des avantages que procure l'information provenant de la surveillance à long terme des patients et rendra difficile l'évaluation des dangers pour la communauté.

Bien que les règles d'éthique actuelles en matière de droits de la personne interdisent l'observance forcée, il semble qu'il faudrait au moins s'assurer que le sujet de recherche potentiel, ou la personne qui consent en son nom, comprenne les risques potentiels à long terme avant de consentir à une observance

accrue après l'intervention initiale. Le tuteur ou parent doit comprendre qu'il peut ne pas avoir le droit de soustraire l'enfant des engagements qu'il a pris au nom de ce dernier face à certaines parties d'un protocole qui sont indiquées sur le plan thérapeutique. On pourrait alors invoquer la *Common Law*, qui oblige les parents à fournir les soins médicaux nécessaires à leurs enfants. Si le fait de continuer à participer à un essai est dans le meilleur intérêt d'un sujet « non compétent », il est probable que les tribunaux trancheront en ce sens. Étant donné que le retrait peut faire du tort à d'autres personnes, il est approprié de persuader les sujets de continuer à se soumettre à un suivi à long terme. En l'absence d'une législation précise sur ce point, on ignore ce qui arriverait si une personne décidait néanmoins de retirer sa participation. Dans les cas où des torts pourraient être causés à autrui, le bien public pourrait bien primer sur le droit individuel de retrait.

La divulgation complète des risques est nécessaire pour qu'un sujet puisse fournir un consentement éclairé valable à un projet de recherche. Non seulement le risque doit-il être quantifié de la manière la plus précise possible, mais le préjudice lui-même doit être décrit. La façon dont un malade ou son tuteur (ou parent) perçoit les préjudices potentiels peut différer sensiblement de celle du médecin; dans le cas de préjudices insignifiants, un risque élevé peut être acceptable, tandis que dans le cas de graves préjudices, le moindre risque peut être inacceptable.

Comme dans ce domaine le consentement d'un enfant n'est pas valable du point de vue légal ou éthique, il faut obtenir le consentement des parents ou des tuteurs. La décision d'un parent ou d'un tuteur de permettre à un enfant de participer à des travaux de recherche sur la thérapie génique somatique doit être fondée sur la même information que celle que l'on donne aux sujets potentiels compétents. Parce que l'intervention génétique proposée pourrait représenter le dernier espoir de l'enfant, les parents et tuteurs pourraient choisir d'ignorer les risques et de se concentrer plutôt sur les bienfaits éventuels; par conséquent, ils pourraient être trop empressés de consentir à la participation de l'enfant au projet de recherche. Leurs espoirs doivent être tempérés par une compréhension appropriée des risques que court leur enfant. Se sentant coupables d'avoir transmis une maladie génétique, certains parents peuvent être tentés de minimiser les risques du transfert de gènes. À l'opposé, certains parents peuvent devenir surprotecteurs et ainsi, surestimer les risques. Par conséquent, il faudrait faire en sorte que le sujet ou le tuteur légal ait accès à un service de consultation complet pour s'assurer qu'il comprend parfaitement les différents éléments du protocole expérimental.

Bien que le consentement parental soit nécessaire pour que les enfants puissent participer comme sujets à des travaux de recherche, il n'est pas suffisant. Un enfant peut exprimer le désir de ne pas participer et ce désir exprimé doit être respecté. Les *Lignes directrices concernant la recherche sur des sujets humains* du CRM précisent que « le consentement parental peut être une condition nécessaire, mais pas forcément suffisante, à la participation de l'enfant à des fins de recherches. Le désir de l'enfant de ne pas participer devrait être respecté » (p. 31). Ceci dit, il faudrait encourager les enfants à participer dans le processus de consentement dans la mesure de leur capacité. Malheureusement, cette condition peut ne pas être applicable aux enfants qui souffrent de maladies qui conviendraient bien à la recherche. Par exemple, la recherche sur le déficit en adénosine désaminase susceptible de déboucher sur des avantages thérapeutiques doit être entreprise avec des nourrissons ou des jeunes enfants; l'arriération mentale grave qui accompagne souvent ce genre de maladies récessives candidates au transfert génique rend impossible l'obtention du consentement ou du refus de l'enfant. En outre, certaines provinces ont des règles particulières ayant trait au processus d'établissement du consentement lorsqu'il s'agit d'adolescents et de mineurs.

b) Recherche sur des fœtus humains

Dans l'avenir, si la thérapie génique somatique se révèle sûre et efficace, cette technique pourrait s'imposer dans le cas des maladies qui entraînent des dommages irréversibles au moment de la naissance. Dans ce genre de situation, l'intervention génétique proposée devra avoir lieu suffisamment tôt pour profiter au malade, mais suffisamment tard pour que l'on puisse s'assurer que les cellules germinales ne sont pas touchées (par exemple, que les gonades sont entièrement formées).

Les membres du Groupe de travail sont d'avis que la recherche sur la thérapie génique somatique chez des fœtus *in utero* ne devrait pas être entreprise à l'heure actuelle; il serait irresponsable de faire courir à la mère les risques additionnels accompagnant une thérapie prénatale sans qu'on ait obtenu des preuves convaincantes que la technique peut être efficace après la naissance.

2.3 Évaluation des risques et des avantages

Les Lignes directrices du CRM concernant la recherche sur des sujets humains (1987) stipulent que les avantages prévus doivent l'emporter sur les risques prévus pour qu'une proposition de recherche soit approuvée. C'est pourquoi la sûreté et l'efficacité probables de la recherche proposée devront être évaluées soigneusement, en accordant une attention particulière aux risques

potentiels pour l'individu et la société en général, avant qu'une autorisation soit accordée. Il s'agit d'un domaine où il est difficile de rendre un jugement, étant donné que non seulement il faut soupeser les risques et les avantages pour l'individu et pour la société, mais il faut également soupeser les avantages pour la société et les risques pour l'individu et vice versa.

2.3.1 Risques pour l'individu

Même s'il peut présenter des avantages, le transfert de gènes dans les cellules somatiques chez les humains comporte des risques importants :

— Les vecteurs viraux utilisés pour transporter le gène dans les cellules hôtes peuvent se recombiner avec des virus dont la présence n'a pas été décelée et retrouver leurs propriétés infectieuses ou peut-être, modifier les séquences d'ADN endogène et produire des tumeurs malignes. Ainsi, on a besoin d'information sur ces dangers. Le risque de cancer consécutif au traitement n'est pas limité exclusivement à la thérapie génique; il est également présent dans le cas de la radiothérapie anticancéreuse, de la thérapie immunosuppressive utilisée pour les transplantations et de la chimiothérapie fondée sur l'emploi de médicaments potentiellement cancérogènes comme l'antibiotique chloramphénicol.

— Il est possible que l'activité d'un gène de l'hôte soit interrompue par l'intégration au hasard d'une séquence d'ADN étranger, ce qui aurait des conséquences néfastes pour le malade.

— La présence de contaminants bactériens dans l'ADN inséré dans les cellules du patient pourrait avoir des effets défavorables.

— Les stratégies conçues pour aider les cellules manipulées à s'établir dans l'organisme du patient peuvent comporter des dangers dont il faut tenir compte dans l'évaluation des risques.

— Il est possible que le gène inséré soit incorporé accidentellement dans les cellules germinales du sujet, affectant ainsi sa descendance d'une manière imprévue.

— Si le produit commandé par le gène est synthétisé en quantité insuffisante par les cellules modifiées génétiquement, l'anomalie génétique peut n'être que partiellement corrigée de sorte que la maladie génétique qui était mortelle cesse de l'être avec le résultat que le sujet est condamné à une existence misérable.

2.3.2 Risques pour la société

Le risque que les vecteurs viraux recouvrent leur pouvoir infectieux par suite du transfert génique somatique doit également être envisagé dans le contexte de la société. Ces virus pourraient ensuite être transmis accidentellement à des personnes qui sont

en contact avec le patient, par exemple, des parents, des amis ou le personnel médical.

Les conséquences possibles sur la composition du fond génétique commun de l'espèce humaine doivent également être prises en compte. Si l'on parvient à traiter avec succès des personnes atteintes d'une maladie génétique mortelle rare au moyen de la thérapie génique somatique, ces personnes pourraient décider de se reproduire. Comme on l'a indiqué dans le chapitre précédent, cette mesure aurait pour effet d'accroître le nombre de gènes anormaux dans le fond génétique commun, étant donné que ces personnes peuvent transmettre leurs gènes anormaux à leurs descendants. Cependant, comme on l'a aussi indiqué, les conséquences pour la population seraient extrêmement faibles étant donné que le transfert de gènes humains portera vraisemblablement sur des maladies transmises selon un mode récessif. On pourrait également opposer l'argument que tout traitement médical des affections génétiques, y compris le diagnostic prénatal, a des répercussions quelconques sur le fond génétique commun de l'espèce humaine. En fait, on peut prévoir que le transfert génique somatique aura des conséquences beaucoup moins grandes à cet égard que bien d'autres interventions médicales.

Le risque le plus sérieux pour la société découle de la possibilité que la nouvelle information génétique soit transférée accidentellement des cellules somatiques aux cellules germinales et, de ce fait, soit transmise à la génération suivante. À court terme, cela signifie que les enfants du malade ainsi traité seront affectés par une mutation quelconque non voulue. À long terme, les conséquences sont inconnues. L'impact global sera vraisemblablement très faible étant donné que seuls les enfants du petit nombre de sujets traités pourront contribuer au fond génétique commun. On peut affirmer que le fond génétique commun de l'espèce humaine pourrait être appauvri par des gènes tarés, mais l'augmentation de ces gènes serait infinitésimale si l'on en juge par rapport au nombre total de mutations qui surviennent constamment. Il n'apparaît pas approprié d'approuver un protocole de recherche dans lequel on peut prévoir que la lignée germinale sera modifiée, même si cela n'est pas le but premier du transfert.

2.3.3 Minimisation des risques et maximisation des avantages

a) Sûreté et efficacité

Avant que des essais sur le transfert génique somatique chez des sujets humains soient approuvés, il faut que les probabilités d'effets bénéfiques pour les sujets de l'expérience soient bien documentées. Cela signifie que la sûreté et l'efficacité de l'intervention génétique proposée doivent avoir été évaluées soigneusement. La

proposition doit indiquer que l'on a obtenu des cellules ayant incorporé le gène transféré et que ces cellules sont capables de synthétiser un produit génique actif. Des données sur l'efficacité et la juste expression du gène transféré dans les cellules cibles *in vitro* et *in vivo* sont nécessaires. Chaque fois que la chose est possible, un gène d'origine humaine devrait être utilisé. Toutefois, dans certaines circonstances, il peut être acceptable de proposer une séquence d'ADN d'origine non humaine. Comme on l'indique dans la section 3.3.2, il faut alors démontrer clairement pourquoi l'on a dû renoncer à l'utilisation d'un gène humain. Dans ce cas, il est important de se rappeler que l'objectif visé est la thérapie, c'est-à-dire le retour à une fonction normale.

Des données techniques et des données provenant de l'expérimentation animale doivent être fournies pour démontrer que toutes les précautions possibles ont été prises pour évaluer et minimiser les risques de l'intervention. Par exemple, pour réduire le risque d'infection ou de tumeur maligne, il faut démontrer que tous les vecteurs utilisés ont été rendus incapables de se répliquer. On doit également fournir de l'information concernant le risque de transfert non intentionnel du vecteur dans la lignée germinale.

b) Modèles animaux

Idéalement, la sûreté de tous les protocoles de recherche proposés faisant intervenir des sujets humains devrait être évaluée à partir d'une expérimentation animale conçue pour déterminer aussi bien les répercussions à court terme que les répercussions à long terme. Une étude importante à cet égard sera l'évaluation du risque d'infection et d'apparition de tumeurs malignes en déterminant si l'ADN étranger peut demeurer et fonctionner dans les cellules hôtes sans constituer un danger pour ces dernières ou pour d'autres cellules. Une autre étude sera l'observation d'animaux de laboratoire traités durant toute leur vie pour déterminer les risques de cancer. Il sera également important d'étudier la progéniture de ces animaux de laboratoire pour déterminer les effets possibles du transfert de gènes sur les générations subséquentes et pour vérifier s'il y a eu transfert dans les cellules germinales. Toutefois, le fait d'établir la sûreté du protocole chez des animaux ne garantit pas qu'il sera sans danger pour les humains. Idéalement, ces expériences devraient être réalisées non seulement sur des souris et d'autres petits animaux, mais il faudrait également utiliser des primates parce que les renseignements obtenus chez ces derniers ont une plus grande pertinence lorsqu'on les applique à l'homme. S'il existe des modèles animaux appropriés, il faudrait démontrer que la maladie génétique a été enrayée.

On ne connaît pas de modèles animaux pour les maladies à déficit enzymatique qui, vraisemblablement, seraient parmi les premières candidates aux essais de thérapie génique somatique chez l'homme. Par exemple, les souris porteuses du gène responsable de la maladie de Lesch-Nyhan se comportent très normalement. Par conséquent, les chances de succès devront peut-être être évaluées autant que possible à partir de cultures tissulaires et d'une expérimentation animale. Toutefois, l'expérimentation animale pourrait suffire pour l'évaluation de l'efficacité dans le cas d'autres affections génétiques. Avant les études cliniques, l'expérimentation animale devrait, comme exigences minimales, démontrer :

1) que les nouveaux gènes correcteurs peuvent être dirigés vers des cellules spécifiques et demeurer dans ces cellules suffisamment longtemps pour être efficaces;

2) que les gènes insérés peuvent exprimer leur produit dans les cellules cibles à une concentration appropriée; et

3) que le traitement n'entraîne aucun danger pour les cellules modifiées, pour l'animal expérimental ni pour sa progéniture.

Les chercheurs doivent par conséquent mettre à la disposition du Comité d'éthique pour la recherche (CER) les renseignements détaillés sur les précautions prises pour minimiser les divers risques et lui fournir toutes les données sur les animaux et les cellules démontrant si le projet de recherche proposé serait avantageux pour les malades.

c) Choix des maladies génétiques candidates à la thérapie génique

De toute évidence, la recherche sur des sujets humains ne devrait être entreprise que si les avantages prévus l'emportent sur les inconvénients possibles. Il en découle que les essais initiaux relatifs au transfert de gènes dans les cellules somatiques ne devraient être envisagés que dans le cas des personnes atteintes d'une maladie génétique grave (c'est-à-dire, des maladies gravement débilitantes ou entraînant la mort rapidement) pour lesquelles il n'existe pas d'autres traitements efficaces. Les essais cliniques relatifs à la thérapie génique somatique ne sont justifiés que si la maladie génétique impose un tribut très lourd au sujet atteint et qu'il n'existe pas de traitement satisfaisant ou, s'il en existe un, qu'il comporte des risques plus grands et des avantages moindres que la thérapie génique. On devrait pouvoir démontrer l'existence de cellules cibles appropriées et accessibles ainsi que la possibilité d'une amélioration si un gène fonctionnel pouvait être inséré dans ces cellules. Si les essais cliniques portant sur des

maladies aux conséquences dévastatrices étaient concluants, c'est-à-dire qu'ils démontraient que la recherche sur la thérapie génique est sûre et efficace, on pourrait alors envisager ce traitement pour des maladies moins dévastatrices comme l'hémophilie ou la phénylcétonurie pour lesquelles on dispose d'autres traitements. Il est clair que dans un avenir proche, la recherche sur la thérapie génique somatique devrait se limiter aux affections génétiques graves pour lesquelles il n'existe pas d'autres traitements efficaces.

d) Choix des sujets pour la recherche

Le choix des sujets pour la recherche doit tenir compte de certaines questions : quel nombre de personnes doivent être traitées au cours des premiers essais et doit-on limiter initialement le traitement à une seule maladie? L'expérience montre qu'il est très rarement possible de prévoir la réussite ou l'échec d'un nouveau traitement à partir d'un ou deux cas seulement. Une méthode qui est bonne pourrait échouer chez les premiers sujets, et même causer du tort; à l'opposé, une méthode inacceptable pourrait donner d'excellents résultats les premières fois qu'elle est mise à l'essai. Les arguments sont essentiellement statistiques. Lorsqu'on joue à pile ou face, le fait d'obtenir le même résultat trois fois de suite ne permet pas d'affirmer qu'il en sera de même au cours des 97 fois suivantes. Pour ces raisons, la décision d'entreprendre de la recherche sur le transfert de gènes chez les patients doit découler de l'intention, en principe, de traiter un certain nombre de personnes, même s'il ne fait aucun doute que chaque patient doit faire l'objet d'une surveillance attentive pour que l'on puisse déceler les effets imprévus ou appliquer les connaissances ainsi acquises aux patients suivants.

Il a également été proposé que la recherche devrait porter initialement sur le traitement d'une seule maladie génétique qui satisfait aux critères décrits ci-dessus. Tous les membres du Groupe de travail sauf un ont rejeté cette proposition. La plupart des membres du Comité ont estimé que, puisque ces maladies sont différentes les unes des autres, on ne peut s'attendre à ce que les gènes incorporés dans les cellules somatiques humaines pour traiter des maladies différentes se comportent de la même manière. Cependant, l'expérience acquise avec une méthode thérapeutique peut fournir des renseignements utiles sur, par exemple, les risques liés à la méthode d'insertion du nouveau gène dans les cellules, information dont il faudrait ensuite tenir compte dans les décisions ultérieures.

Un membre du Comité croit qu'il y a contradiction entre l'affirmation voulant que l'on puisse obtenir une information importante au sujet des risques de l'insertion des gènes à

partir d'expériences portant sur une maladie et que cette information puisse être applicable à d'autres maladies, et l'affirmation voulant que chaque protocole d'étude soit traité indépendamment des protocoles concernant d'autres maladies. Il est d'avis que pour satisfaire les exigences éthiques en matière de minimisation des risques de la recherche et de maximisation de sa valeur scientifique, il faudrait que dès les stades initiaux des manipulations génétiques sur les cellules somatiques chez les humains, les résultats de tous les protocoles approuvés soient examinés par une équipe indépendante avant que tout nouveau protocole soit approuvé.

Étant donné que les maladies génétiques pour lesquelles la recherche sur la thérapie génique somatique pourrait être proposée sont rares (1/15 000–1/100 000), il est possible que les groupes de recherche rivalisent entre eux pour attirer des sujets éventuels dans leur centre de recherche respectifs. À l'inverse, étant donné que les centres désireux de faire l'essai des nouvelles méthodes seront vraisemblablement peu nombreux, il est possible qu'il y ait plus de candidats que l'on puisse en admettre dans les essais, d'où l'importance d'avoir des critères équitables pour la sélection des candidats devant faire partie de la recherche. Bref, les critères de sélection devraient être clairement définis et présentés au CER pour approbation.

e) Choix de la séquence d'ADN

Le Groupe de travail est d'avis que la séquence d'ADN choisie pour le transfert devrait, de préférence, être d'origine humaine. Les préoccupations du point de vue éthique concernant des séquences d'origine non humaine portent sur les séquences conçues pour être intégrées comme une partie fonctionnelle du génome du sujet, ce que l'on appelle le « gène cible » ou « le gène d'intérêt », par opposition aux séquences, souvent dérivées des virus, utilisées comme système vecteur dans le génome. L'utilisation, pour les manipulations des cellules somatiques, de séquences génétiques d'origine non humaine fonctionnant de manière permanente diffère des autres utilisations thérapeutiques de substances d'origine non humaine (comme l'insuline d'origine animale) par le fait qu'il y a modification de manière irréversible du sujet au niveau le plus fondamental, c.-à-d. au niveau génétique. Plus important encore, bien que le fait de restreindre ce genre de modification des gènes à des séquences normales d'origine humaine aurait pour effet de limiter ce genre de manipulation à des utilisations thérapeutiques, le fait de permettre l'insertion de séquences non humaines viendrait brouiller la distinction absolument fondamentale du point de vue éthique entre thérapie et amélioration.

Par conséquent, le Comité d'examen devrait appliquer des exigences encore plus rigoureuses en ce qui a trait à la justification scientifique des protocoles visant à insérer une séquence génétique d'origine non humaine à titre de gène cible fonctionnel. Toutefois, on peut envisager des cas où il peut être approprié d'approuver des protocoles de recherche dans lesquels le gène à transférer n'est pas d'origine humaine. Il pourrait être souhaitable par exemple d'utiliser des séquences d'ADN d'origine bactérienne additionnelles porteuses d'une résistance à certains médicaments pour faciliter la sélection des cellules dans lesquelles le transfert de gènes s'opère. De plus, l'expression des gènes transférés pourrait nécessiter l'utilisation de séquences de régulation d'origine non humaine ou pourrait être mieux régularisée par de telles séquences. Si on se propose d'utiliser une séquence d'origine non humaine, il faut expliquer en détail ce choix et démontrer pourquoi une séquence d'origine humaine ne serait probablement pas aussi avantageuse; on doit également tenir compte des préoccupations que l'on vient de souligner.

f) Surveillance à long terme

Ce type de recherche peut avoir des conséquences néfastes pour des tierces parties, pour les sujets eux-mêmes après de nombreuses années (par exemple, l'apparition tardive d'un cancer) et pour leurs descendants. La proposition doit traiter de la surveillance à long terme des sujets traités et de leurs enfants. Il faudrait donner des détails sur la durée de la surveillance, sur l'évaluation des effets défavorables et sur les méthodes que l'on se propose d'utiliser pour remédier à ces effets.

2.4 Confidentialité

Un autre principe dont on doit tenir compte est le respect de la vie privée du sujet. L'information obtenue au cours de la recherche sur la thérapie génique somatique peut nuire au sujet ou à sa famille. Toute information obtenue sur les sujets doit être signalée d'une manière qui ne permette pas leur identification. Toute information permettant l'identification personnelle du sujet ne peut être divulguée que sur l'autorisation expresse de ce dernier ou de son tuteur (ou parent). Ce point est particulièrement important du fait que les premiers essais cliniques relatifs à la thérapie génique somatique ne manqueront pas de susciter l'intérêt des médias et du public en général. Étant donné que les essais initiaux porteront sur des enfants, il appartient aux parents ou aux tuteurs, et non aux chercheurs, de décider s'il est dans le meilleur intérêt de l'enfant qu'il soit identifié publiquement et si les données de recherche qui sont personnelles ou confidentielles doivent être divulguées.

3. ÉVALUATION ÉTHIQUE ET SCIENTIFIQUE

Les exigences du CRM en matière d'évaluation éthique sont décrites en détails dans les *Lignes directrices concernant la recherche sur des sujets humains* publiées en 1987. Dans le présent chapitre, seules seront prises en considération les questions ayant une importance particulière pour le transfert génique somatique.

3.1 Lignes directrices ou lois

Dans les *Lignes directrices du CRM concernant la recherche sur des sujets humains*, on se demande s'il est préférable de recourir à des lignes directrices ou à des mesures législatives pour réglementer la recherche sur des sujets humains et on conclut qu'à l'heure actuelle, les lignes directrices semblent mieux convenir. Elles sont plus flexibles et « s'adaptent plus facilement que le droit à l'évolution des valeurs sociales qui ont une incidence sur la recherche, et permettent d'y réagir avec plus de souplesse » (p. 11). La loi est un instrument rigide mal adapté pour trancher des questions éthiques complexes. Cette affirmation est particulièrement vraie dans le cas de la recherche en génétique humaine — et surtout sur le transfert de gènes — qui évolue très rapidement et qui soulève constamment de nouvelles questions.

L'autre raison qui milite en faveur des lignes directrices tient à la répartition des pouvoirs entre le gouvernement fédéral et les gouvernements provinciaux; la santé, les hôpitaux, les universités, l'âge de la majorité et la compétence mentale sont des domaines qui relèvent de la juridiction provinciale. Ainsi, la législation proposée pourrait différer d'une province à l'autre. Enfin, la troisième raison invoquée est apparentée étroitement à l'objectif suprême qui consiste à promouvoir la responsabilité éthique. Les lignes directrices favorisent la réflexion dans la prise de décision chez les chercheurs et les membres des CER. Ce n'est pas l'obéissance aveugle à la loi, mais plutôt l'examen attentif des possibilités et l'exercice d'un choix raisonné qui permettent de prendre conscience des valeurs éthiques et de les comprendre.

3.2 Processus d'évaluation

Les Lignes directrices du CRM exigent que la recherche sur des sujets humains soit évaluée et approuvée par le CER local avant que les travaux débutent. Une évaluation au niveau local est préférée comme processus usuel parce qu'elle permet de prendre conscience des questions éthiques et de les résoudre au niveau

local, parce que les besoins et les intérêts des différentes communautés peuvent varier d'un endroit à l'autre au pays et parce qu'elle peut être plus efficace qu'une évaluation au niveau national qui, forcément, doit se faire à distance.

Cependant, l'évaluation des propositions ayant trait au transfert génique somatique chez des sujets humains est une tâche extrêmement spécialisée qui suscite beaucoup d'intérêt chez le public et soulève de nombreuses questions inédites. Par conséquent, un processus d'évaluation à l'échelon national dans ce domaine pourrait avoir plusieurs avantages. Par exemple, on pourrait avoir plus facilement accès à des spécialistes dans des domaines aussi spécialisés que les rétrovirus, les maladies infectieuses, la pédiatrie et la génétique humaine. Un établissement local peut manquer de spécialistes ayant les connaissances et l'expérience nécessaire à l'évaluation d'un protocole de recherche en thérapie génique somatique pour la bonne raison que la plupart d'entre eux prendront vraisemblablement part à la recherche proposée. Il est probable qu'aucun centre n'ait à sa disposition suffisamment d'experts qui ne sont liés ni de près ni de loin à la proposition pour trancher objectivement certaines des questions les plus complexes.

Un autre facteur qui milite en faveur d'une évaluation au niveau national est la nécessité d'une certaine uniformité dans l'application des lignes directrices proposées. Un comité national permettrait d'avoir accès plus rapidement aux progrès dans ce domaine. Il pourrait également jouer un rôle de contrôle pour faciliter la diffusion rapide de l'information et traiter de la question des propositions qui font double emploi ou qui se recoupent. Il peut être nécessaire de s'assurer que le plus petit nombre de personnes possible soient exposées aux dangers potentiels, sans toutefois compromettre les résultats cliniques vitaux et ceux de la recherche. Étant donné l'inquiétude du public face à la manipulation des gènes humains et à la capacité des scientifiques à envisager de manière impartiale les implications éthiques complexes de cette recherche, il pourrait être utile d'avoir une supervision à l'échelle nationale, ne serait-ce que pour assurer un équilibre. Les Canadiens seraient peut-être plus rassurés de savoir qu'il existe un organisme chargé de superviser ce domaine de la recherche. Bien que le principe de la responsabilité locale soit important et qu'il soit possible pour un comité local d'obtenir les conseils de spécialistes venant de l'extérieur, l'opinion d'un spécialiste invité peut difficilement l'emporter sur celle d'un comité local.

Après examen de tous ces éléments, le Groupe de travail recommande fortement, et unanimement, qu'un processus en deux étapes soit institué. Il y aurait d'abord une évaluation par

un CER local et une fois cette étape franchie avec succès, la proposition serait présentée à un Comité national d'évaluation pour approbation.

En plus d'évaluer les propositions pour les approuver ou les rejeter, le comité national pourrait également rassembler de façon permanente de l'information sur les résultats de la recherche et faire un relevé des résultats défavorables à l'échelle nationale.

Il est à prévoir que la nécessité d'un Comité national d'évaluation diminuera au cours des années au fur et à mesure que l'on acquerra, au Canada et à l'étranger, de l'expérience dans ce domaine. Conséquemment, il est recommandé que ce comité soit créé pour une période déterminée et que son rôle soit réévalué à la fin de cette période.

Il est recommandé qu'il soit exigé que toutes les propositions financées par le CRM et portant sur le transfert génique chez les humains soit présenté à ce Comité national d'évaluation. Le Groupe de travail estime que les autres organismes responsables, comme les hôpitaux, les sociétés pharmaceutiques et les organismes de subventionnement de la recherche, devraient également envisager que les protocoles qu'ils approuvent soient soumis à ce Comité national pour évaluation. L'existence d'un comité national fonctionnant de cette manière sera utile aux patients en leur donnant un moyen d'évaluer la qualité des projets de recherche pour lesquels ils sont sollicités. Une proposition rejetée pourrait être présentée de nouveau après modification.

3.3 Information à évaluer

Le protocole de recherche présenté à un CER et portant sur le transfert génique somatique chez des sujets humains devrait inclure de l'information précise concernant 1) les objectifs de l'étude proposée, 2) la conception scientifique, 3) les questions éthiques pertinentes et 4) les compétences des chercheurs et les installations de recherche appropriées. On donne ci-dessous des détails sur le type d'information nécessaire. La liste n'est pas exhaustive, mais indique le genre de question qu'il faudrait examiner.

3.3.1 Objectifs de la recherche proposée

Il faut donner de l'information sur l'histoire naturelle, la fréquence et la gamme d'expressions de la maladie. Il faudrait décrire le traitement usuel utilisé et comparer les avantages et les désavantages de la recherche proposée à ceux de ce traitement usuel. Il faudrait également indiquer quels sont les avantages cliniques prévus de la recherche proposée.

3.3.2 Conception scientifique

Il faut fournir de l'information détaillée sur tous les aspects de la recherche proposée, ainsi que des données pertinentes provenant d'études chez les animaux ou sur les cellules.

La maladie et l'ADN à transférer :

— Quel gène doit-on transférer? Renseignements sur la séquence et l'origine.

— Quelles sont les données connues, provenant de l'expérimentation animale, sur la sécurité et l'efficacité? Des études sur des primates non humains ont-elles été réalisées? Sinon, justifier pourquoi il n'est pas possible ni approprié de le faire.

— Si le gène à transférer est d'origine non humaine, pourquoi l'a-t-on choisi de préférence à une séquence d'origine humaine?

— Doit-on utiliser d'autres séquences? Fournir de l'information sur leur provenance, les raisons de leur utilisation et les autres données biologiques pertinentes.

Méthode d'insertion :

On doit décrire de manière complète et détaillée la préparation, la structure et la composition du matériel à administrer.

— Comment l'ADN sera-t-il transféré au sujet? Si l'on se propose d'utiliser des vecteurs viraux, comment le virus est-il préparé, purifié, inactivé et testé?

— Quelle est la pureté de l'ADN que l'on se propose de transférer et comment cette pureté est-elle évaluée?

— Quelle lignée cellulaire produit le vecteur viral?

— A-t-on déjà réalisé une évaluation des particules virales « vivantes » au cours du traitement chez des animaux?

— Combien de cellules devra-t-on utiliser?

Cibles et efficacité :

— Quelles cellules utilisera-t-on comme cibles?

— Quels sont les détails ainsi que les fondements expérimentaux justifiant les allégations concernant l'efficacité des méthodes pour transférer l'ADN?

— Préciser, s'il y a lieu, la méthode de sélection améliorée que l'on se propose d'utiliser. Quels sont les risques inhérents à cette méthode?

Expression :

— Quelle est l'information connue sur la probabilité d'expression dans une lignée cellulaire appropriée?

— Sur quelle donnée se base-t-on pour prétendre que cette expression peut être suffisante pour produire des effets cliniques? A-t-on réalisé des études sur l'expression chez des animaux?

— De quelle autre information dispose-t-on indiquant que le produit du gène sera vraisemblablement exprimé de manière suffisante?

Risques et sûreté :

— Quelles mesures ont été prises pour réduire le plus possible l'instabilité et la pathogénicité, et comment a-t-on vérifié ces mesures?

— Existe-t-il de l'information sur la probabilité que le transfert se limite aux tissus cibles? De manière plus spécifique, quel est le risque qu'il y ait transfert à des cellules de la lignée germinale? Si le transfert à des cellules germinales semble vraisemblable, il ne serait pas approprié d'entreprendre des essais chez les humains.

— Quel est le risque que des effets défavorables se manifestent plus tard? Comment se propose-t-on de déterminer les effets favorables ou défavorables? Quels effets cliniques doivent être mesurés? Pendant combien de temps? Qu'est-ce qui sera évalué?

— Quel mécanisme utilisera-t-on pour le suivi de la descendance des sujets? Quelles mesures seront prises pour optimiser la participation du sujet au suivi? Quelle mesures entend-on prendre pour lutter contre les effets défavorables éventuels?

— Comment en arrive-t-on à l'estimation des risques que courent les travailleurs du laboratoire et la population en général? Quelles sont les précautions prises pour atténuer ces risques?

— Est-ce que les avantages l'emportent sur les risques pour le malade?

— Est-ce que la documentation sur cette question est suffisante pour permettre de porter un jugement sur la sûreté et l'efficacité de la méthode?

— Est-ce que les avantages pour la société l'emportent sur les risques?

Autres questions :

— Si des effets défavorables sont constatés, comment cette information sera-t-elle communiquée aux CER local et national?

— Est-ce qu'un traitement d'appoint quelconque sera utilisé en même temps?

3.3.3 Questions éthiques pertinentes

Consentement :

— Est-ce que les détails de l'information à donner aux sujets éventuels, ou à leurs parents ou à leurs tuteurs légaux sont appropriés?

— Y a-t-il divulgation complète si les cellules ou l'ADN du patient sont destinés à être utilisés à d'autres fins que pour la réinsertion chez cette personne?

— Doit-on obtenir un consentement pour ce que l'on a l'intention de faire avec les tissus, les cellules ou l'ADN des sujets?

— Comment les chercheurs seront-ils présentés au sujet (ou à ses parents ou à son tuteur légal)?

— A-t-on identifié les personnes en cause : la personne qui obtient le consentement, la personne (sujet ou parent ou tuteur légal) de qui on cherchera à obtenir le consentement, et toute personne qui a été témoin du processus d'obtention du consentement?

— Le formulaire de consentement est-il acceptable?

— Est-il indiqué clairement si l'on tentera d'obtenir le consentement du sujet lui-même ou si l'on tentera d'obtenir un consentement par procuration (si oui, de qui?)?

— Y a-t-il de la documentation démontrant que le sujet (son parent ou son tuteur légal) comprend la nécessité d'un suivi à long terme et qu'il accepte cette situation?

— Est-ce que le sujet et son parent ou son tuteur légal ont accès à un service de conseil?

Sélection des maladies génétiques candidates à la thérapie génique :

— Est-ce que l'affection génétique en question cause une maladie grave pour laquelle il n'y a pas d'autres traitements efficaces?

— Quelles sont les probabilités que la modification génétique des cellules profitera aux malades en constituant un traitement efficace de la maladie?

Sélection des sujets pour la recherche :

— Est-ce que les critères de sélection utilisés sont justes et équitables?

— Est-ce qu'on a fourni de l'information concernant les procédures de recrutement?

Vie privée et confidentialité :

— Étant donné l'intérêt marqué des médias pour cette question, est-ce que les mesures de précaution proposées pour garantir le droit à la vie privée du sujet et la confidentialité des renseignements sont suffisantes?

3.3.4 Compétence des chercheurs et installations de recherche appropriées

— A-t-on fourni suffisamment d'information sur la formation, l'expérience et les affiliations (professionnelles et institutionnelles)

des chercheurs pour permettre l'évaluation de leur compétence pour la réalisation de ce genre de recherche chez les humains?

— Est-ce que le personnel médical participant à la recherche a été identifié et est-ce qu'on donne des détails sur la formation et l'expérience de ces personnes?

— Seules les équipes ayant une expérience poussée dans les nombreuses disciplines cliniques et scientifiques nécessaires devraient être autorisées à entreprendre la recherche sur le transfert génique somatique chez les humains.

— A-t-on indiqué dans quel hôpital ou clinique la recherche sera entreprise?

— Est-ce que les installations qui seront mises à la disposition des sujets (par exemple, lits d'hôpital) sont précisées?

3.4 Composition du Comité national d'évaluation

Il est fortement recommandé que le CRM mette sur pied un comité pour évaluer les propositions ayant trait au transfert de gènes chez les humains. Il est important que la composition du comité reflète des domaines et des points de vue différents. Par conséquent, il devrait comprendre des spécialistes du domaine, et des représentants des domaines de la médecine, du droit et de l'éthique. La présence d'une personne non initiée provenant d'un groupe ou d'un organisme qui œuvre dans le domaine des maladies génétiques (un parent) pourrait également fournir une perspective utile.

Le comité pourrait avoir les pouvoirs nécessaires pour s'adjoindre des membres additionnels à titre spécial et se doter des compétences nécessaires pour juger d'une proposition particulière.

CONCLUSIONS

Le Groupe de travail conclut ce qui suit :

1. Les progrès rapides de la connaissance en génétique humaine au Canada et à l'étranger donnent maintenant lieu à des propositions de recherche concernant la thérapie génique dans les cellules somatiques pour traiter certaines maladies héréditaires gravement débilitantes et, à l'heure actuelle, incurables, et qui entraînent une mort prématurée chez les personnes qui en sont atteintes.

2. Dans un avenir proche, la recherche sur des sujets humains faisant appel à la thérapie génique ne devrait être envisagée que dans le cas des maladies qui satisfont à tous les critères suivants :

— elles sont attribuables à une anomalie touchant un gène unique

— elles entraînent pour un être humain né vivant une maladie gravement débilitante ou une mort prématurée

— elles ne peuvent être traitées avec succès d'aucune autre manière.

3. Dans un avenir proche, il faudrait exclure la recherche chez les humains qui a pour but de modifier délibérément la lignée germinale du sujet, ou qui font intervenir le transfert de gènes dans les embryons humains.

4. Une recherche avec des modèles animaux et autres dans le domaine de la thérapie génique somatique chez les humains est nécessaire et appropriée.

5. Toute tentative de traiter une maladie héréditaire par thérapie génique somatique devrait être considérée comme étant un protocole de recherche, et sujette aux procédures et considérations décrites dans le présent document et dans les *Lignes directrices du CRM concernant la recherche sur des sujets humains*.

6. Un Comité national d'évaluation devrait être créé pour évaluer toutes les propositions présentées au Canada concernant la recherche sur la thérapie génique somatique chez des sujets humains. Une condition nécessaire à la présentation des protocoles de recherche au Comité national d'évaluation est que le protocole en question ait d'abord été accepté par un Comité local d'éthique pour la recherche.

La thérapie génique somatique représente un domaine de recherche qui évolue très rapidement et qui offre, pour la première fois, un espoir de traitement pour certaines maladies génétiques humaines aux effets dévastateurs. Cependant, comme cette

recherche nous amène en terrain inconnu et qu'elle établira des précédents, il est essentiel de faire preuve de jugement et de sagesse. Le Groupe de travail est d'avis que l'observance des présentes lignes directrices nous aidera dans ce sens.

BIBLIOGRAPHIE

PUBLICATIONS GOUVERNEMENTALES

Australie

Law Reform Commission of Victoria. *Genetic Manipulation*. Discussion Paper No. 11, Victoria, Australie, 1987.

National Health and Medical Research Council. Medical Research Ethics Committee of NH MRC. *Ethical Aspects of Research on Human Gene Therapy*. 104th Session of NH MRC, 4–5 novembre 1987.

National Health and Medical Research Council. Medical Research Ethics Committee of NH MRC. *NH MRC Statement on Human Experimentation and Supplementary Notes*. 1987.

Canada

Conseil des Sciences du Canada. *La réglementation des recherches sur la recombinaison génétique/le dossier de trois pays*. Exposé à débattre préparé par Howard Eddy. Exposé à débattre D83/4F, juillet 1983.

Conseil de recherches médicales du Canada. *Lignes directrices concernant la recherche sur des sujets humains*. Ministre des Approvisionnements et Services Canada, 1987.

In response to Proposals for Regulating Biotechnology: An invitation to comment by the Departments of Health and Welfare Canada and Environment Canada, prepared by Glennis M. Lewis for the Environmental Law Centre. Edmonton: The Centre, 1988.

Conseil de l'Europe

Assemblée parlementaire, 7e audition parlementaire publique du Conseil de l'Europe sur *les Manipulations génétiques : risques et chances pour les droits de l'Homme*, Conseil de l'Europe, Strasbourg, 1981.

Assemblée parlementaire, recommandation 934 (1982) relative à « l'ingénieurie génétique » dans *les Textes adoptés par l'assemblée*, Conseil de l'Europe, Strasbourg, 1982.

« Exposé sur la thérapie des gènes », par la Fondation européenne de la science (Autriche, Danemark, Finlande, France, Pays-Bas, Norvège, Espagne, Suède, Suisse, Royaume-Uni et Allemagne de l'Ouest). Février 1988 : 7 pp.

Danemark

Ministry of Internal Affairs. *Fremskridtets Pris* (Le prix du progrès) Kobenhavn, oct. 1984.

République fédérale d'Allemagne

Parliamentary Commission of Enquiry, *Prospects and Risks of Genetic Engineering*, janvier 1987 (parties I et II).

Minister for Research and Technology and Justice Minister, Working Group, *In Vitro Fertilization, Genome Analysis, and Gene Therapy*, novembre 1985.

France

Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé. *Avis relatif aux recherches sur les embryons humains in vitro et à leur utilisation à des fins médicales et scientifiques*, 15 décembre 1986: 29 pp.

Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé. *Avis sur les problèmes posés par le développement des méthodes d'utilisation de cellules humaines et de leurs dérivés*, 23 février 1987.

Japon

The Japan Foundation. *Conference on Life Sciences and Mankind*. 19–22 mars 1984, Hakone, Japon. Tokyo: Simul International, Inc., 1984.

Cabinet Decision. "General Guidelines for Science and Technology Policy." 28 mars 1986 : 6 pp.

Suède

Ministry of Health and Social Affairs. Committee on Genetics. In *Genetic Integrity: Report of the Committee on Genetics*. SOU 1984: AT8 : 20–26.

États-Unis

National Institutes of Health, Memorandum. Report of the National Institutes of Health (NIH) Ad Hoc Committee on the UCLA Report Concerning Certain Research Activities of Dr. Martin J. Cline, 21 mai 1981.

National Institutes of Health. Statement of the Director, NIH, Accompanying the Release of the Report Concerning Martin J. Cline, M.D., 26 mai 1981.

National Institutes of Health, Memorandum. National Advisory Council Review of Current Grant Support for Dr. Martin J. Cline, 12 novembre 1981.

National Institutes of Health, Memorandum. Department Grant Appeals Board Decision 340 — UCLA School of Medicine (Dr. Martin J. Cline), 3 septembre 1982.

House Subcommittee on Investigations and Oversight. *Human Genetic Engineering*, 97e congrès, 2e session, novembre 1982 : 16–18.

President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research. *Splicing Life*. Washington, D.C.: GPO, novembre 1982.

President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Biomedical and Behavioral Research. *Screening and Counseling for Genetic Conditions*. Washington, D.C.: GPO, février 1983.

Office of Technology Assessment. *Human Gene Therapy: Background Paper*. Washington: United States Office of Technology Assessment, décembre 1984.

Department of Health and Human Services, Public Health Service/NIH Publication No. 87-99. *Recombinant DNA Technical Bulletin*, report prepared by Office of Recombinant DNA Activities. Vol. 9, No.4, décembre 1986.

Department of Health and Human Services, National Institutes of Health. Recombinant DNA Advisory Committee. "Points to Consider in the Design and Submission of Human Somatic-Cell Gene Therapy Protocols." *Recombinant DNA Technical Bulletin*, 9 décembre 1986: 221-242.

Senate. *Biotechnology Competitiveness Act of 1987*., 100^{e} congrès, 1ère session, 18 décembre 1987.